

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 2001-342110

(43)Date of publication of application : 11.12.2001

(51)Int.Cl.

A61K 7/00

A61K 7/48

(21)Application number : 2000-165590

(71)Applicant : EZAKI GLICO CO LTD  
PENTAPHARM JAPAN KK

(22)Date of filing : 02.06.2000

(72)Inventor : KURIKI TAKASHI  
NISHIMURA TAKAHISA  
NAKAE TAKASHI  
NAKAYAMA HIROMOTO

## (54) SKIN CARE PREPARATION

## (57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a skin care preparation which shows ameliorated bleaching effect or darkening prophylactic effect to the skin and exhibits excellent stability or safety as a cosmetic preparation.

SOLUTION: This skin care preparation is obtained by including an adjuvant component, e.g. ascorbic acid/its derivative, a crude drug/its extract, a hydroxycarboxylic acid/its salt, an oil-soluble extract from licorice, an extract from gentian, a phenolic derivative/its salt, an extract from placenta, kojic acid/its derivative, glucosamine/its derivative, azelaic acid/its derivative, retinol/ its derivative, pyridoxine/its derivative, tocopherol/its derivative, chitosan/its cleavage product, a caffeic acid derivative, hydroxycinnamic acid/its derivative, an extract from the family Ammiaceae plants, a mycelium cultured cell/its extract or a plant leaf/its extract, and hydroquinone- $\alpha$ -D-glucose.

(19) 日本国特許庁 (J P)

## (12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-342110

(P2001-342110A)

(43) 公開日 平成13年12月11日 (2001. 12. 11)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	データベース <sup>(参考)</sup>
A 6 1 K 7/00		A 6 1 K 7/00	F 4 C 0 8 3
			B
			C
			D
			H
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 19 頁) 最終頁に続く			
(21) 出願番号	特願2000-185590(P2000-185590)	(71) 出願人	000000228 江崎グリコ株式会社 大阪府大阪市西淀川区歌島4丁目6番5号
(22) 出願日	平成12年6月2日 (2000. 6. 2)	(71) 出願人	599041187 ベントファームジャパン株式会社 東京都新宿区西新宿8丁目5番10号
		(72) 発明者	栗木 隆 吹田市五月が丘東8番C-512号
		(72) 発明者	西村 隆久 奈良市西大寺野神町1丁目7-10-5号
		(74) 代理人	100092679 弁理士 樋口 盛之助 (外1名)
最終頁に続く			

## (54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

## (57) 【要約】

【課題】 皮膚の美白効果や黒化予防効果などを向上し、製剤としての安定性や安全性などにも優れた皮膚外用剤を提供する。

【解決手段】 アスコルビン酸・その誘導体、生薬・そのエキス、ヒドロキシカルボン酸・その塩、油溶性甘草抽出物、ゲンチアナ抽出物、フェノール誘導体・その塩、胎盤抽出物、コウジ酸・その誘導体、グルコサミン・その誘導体、アゼライン・その誘導体、レチノール・その誘導体、ビリドキシン・その誘導体、トコフェロール・その誘導体、キトサン・その分解物、カフェイン酸誘導体、ヒドロキシケイ皮酸・その誘導体、セリ科植物抽出物、菌糸体培養物・その抽出物、植物の葉・その抽出物などの補助成分と、ハイドロキノニン- $\alpha$ -D-グルコースとを含有する。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 アスコルビン酸及びその誘導体、生葉及びそのエキス、ヒドロキシカルボン酸及びその塩、油溶性甘草抽出物、ゲンチアナ抽出物、フェノール誘導体及びその塩、胎盤抽出物、コウジ酸及びその誘導体、グルコサミン及びその誘導体、アゼライン及びその誘導体、レチノール及びその誘導体、ヒドロキシシアン及びその誘導体、トコフェロール及びその誘導体、ビタミンEニコチネート、ジソプロピルアミンジクロロアセテート、キトサン及びその分解物、カフェイン酸誘導体、ヒドロキシケイ皮酸及びその誘導体、セリ科植物抽出物、菌糸体培養物及びその抽出物、植物の葉及びその抽出物、植物の幹皮及びその抽出物、ヒノキチオール、ニンジンエキス、イオウ、粗糖抽出物、糖蜜抽出物、ムコ多糖、テブレノン、ノルジヒドログアイアレン酸、紫外線吸収剤、 $\gamma$ -ピロリ配糖体、ハイドロキシサリチル酸の配糖体、ハイドロキシサリチル酸置換エステル配糖体、ビフェニル化合物、セラミド類、セラミド類似構造物質、一般式 $R31-O-(X-O)n-R32$  ( $R31$ 及び $R32$ は同一又は異なる炭素数1~12の直鎖、分岐又は環状のアルキル基、Xは炭素数1~12のアルキル基、nは0又は1、 $R31$ と $R32$ とXの合成炭素数は10~32である)で表されるエーテル化合物、パントテン酸及びその誘導体、亜硫酸水素ナトリウム、抗炎症剤、アラントイン及びその誘導体、アミノ酸及びその誘導体、アミエチル化合物、アルキレンジアミカルボン酸誘導体、ペタイン誘導体、アシルメチルタウリン、フィボネクチン、抗ヒコシナーゼ活性剤、ヘパロコサイド及びその塩、ギムネマサポニン及びその塩、ビートサポニン及びその塩、エラガ酸系化合物及びそのアルカリ金属塩、レゾルシノール誘導体から選ばれる少なくとも一種と、ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースとを含有することを特徴とする皮膚外用剤。

【請求項2】 ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースが、 $\alpha$ -アミラーゼを用いることにより得られるものであることを特徴とする請求項1に記載の皮膚外用剤。

【請求項3】  $\alpha$ -アミラーゼが、アミラーゼX-23であることを特徴とする請求項2に記載の皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、皮膚の美白効果や黒化予防効果、ならびにシミ、ソバカス、肝斑などの予防効果や改善効果を著しく向上し、製剤としての安定性や安全性などの面からも総合的に優れた皮膚外用剤に関する。

## 【0002】

【従来の技術】従来より皮膚の美白化や黒化予防、および紫外線に過度に暴露されるために生じるシミ、ソバカス、ならびに肝斑などの予防や改善のために、各種のメラニン生成抑制剤が用いられてきた。例えば、ハイドロ

キノン、アルブチン、ビタミンCならびにその誘導体およびコウジ酸などがその代表例として挙げられる。

【0003】しかし、ビタミンC、ハイドロキノンおよびコウジ酸は特に水中で熱や酸化に対して極めて弱く、不安定で皮膚外用剤中において経時的に分解して着色するなどの問題点がある。また、それらの誘導体であるリン酸-アスコルビルマグネシウムおよびハイドロキノンのフェノール基にグルコースが結合したアルブチンは、熱や酸化に対する安定性は改善されているが、効果の面などで必ずしも満足できるものではない。

【0004】そこで、アルブチンに加えて、紫外線吸収剤、抗炎症剤、あるいは胎盤抽出物などのような美白効果を有する他の有効成分を併用し、相乗効果を狙った化粧料（例えば、特開平5-186324号公報）や、パンテテイン-S-スルホン酸又はその塩を配合することによりアルブチンの経時的な分解着色を防ぐ皮膚外用剤（特開平5-85926号公報）なども開示されている。しかし、これらの物質は、安全性や皮膚に用いた際の感感などの面から、実用的な相乗効果が得られるほど多量に化粧料に配合することは困難である。

【0005】ところで、本発明者らは、皮膚外用剤として製剤的に安定で、しかも安全性が高く、さらに従来のものより遥かに効果の高い物質を鋭意研究し検討した結果、その目的に叶う化合物としてハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコピラシドを見出し、既に特許出願している（特願2000-43366号）。しかし、実用的に十分な美白効果を得るためには、さらなる効果の向上が求められているのが実状である。また、ハイドロキノンのフェノール基に、 $\alpha$ 結合で糖転移を行う酵素として、アミラーゼX-23が開示されている（特許第2662667号）。

## 【0006】

【発明が解決しようとする課題】上述したように、皮膚の美白効果を高めるためには様々な試みがなされているが、未だ十分なものではない。本発明は、単独で用いても顕著な美白効果を有するハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースに着目し、その効果を補充、または助長する物質を前記ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースに併用して皮膚外用剤とすることにより、同種従来品には無い効果を得ることができ皮膚外用剤を提供することを、その課題とするものである。

## 【0007】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、上記課題を解決するため鋭意検討した結果、特定の成分（以下、「補助成分」と記載することがある）をハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースと併用することにより、単独で用いても従来のものより美白効果の遙かに高いハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの効果を著しく向上することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】すなわち、本発明は、アスコルビン酸及び

その誘導体、生薬及びそのエキスを、ヒドロキシカルボン酸及びその塩、油溶性甘草抽出物、ゲンチアナ抽出物、フェノール誘導体及びその塩、胎盤抽出物、コウジ酸及びその誘導体、グルコサミン及びその誘導体、アゼライン及びその誘導体、レチノール及びその誘導体、ビリドキシン及びその誘導体、トコフェロール及びその誘導体、ビタミンEーニコチネート、ジイソプロピルアミンジクロアセテート、キトサン及びその分解物、カフェイン酸誘導体、ヒドロキシケイ皮酸及びその誘導体、セリ科植物抽出物、菌糸体培養物及びその抽出物、植物の葉及びその抽出物、植物の幹皮及びその抽出物、ヒノキチオール、ニンジンエキスを、イオウ、粗糖抽出物、糖蜜抽出物、ムコ多糖、テブレン、ノルジヒドログアイアレチン酸、紫外線吸収剤、γ-ピロリジン配糖体、ハイドロキシサリチル酸の配糖体、ハイドロキシサリチル酸脂肪酸エステル、ビフェニル化合物、セラミド類、セラミド類似構造物質、一般式R31-O- (X-O) n-R32 (R31及びR32は同一又は異なる炭素数1~12の直鎖、分枝又は環状のアルキル基、Xは炭素数1~12のアルキレン基、nは0又は1、R31とR32とXの合成炭素数は10~32である) で表されるエーテル化合物、パントテン酸及びその誘導体、亜硫酸水素ナトリウム、抗炎症剤、アラントイン及びその誘導体、レゾルシノール誘導体、アミノ酸及びその誘導体、アミノエチル化合物、アルキレンジアミンカルボン酸誘導体、ペタイン誘導体、アシルメルタウリン、フィブロネクチン、抗チロシナーゼ活性剤、ヘテラコไซด์及びその塩、ギムネマサポニン及びその塩、ビートサポニン及びその塩、エラグ酸系化合物及びそのアルカリ金属塩、レゾルシノール誘導体から選ばれる少なくとも一種と、ハイドロキノン-α-D-グルコースとを含有することを特徴とする皮膚外用剤を要旨とする。ハイドロキノン-α-D-グルコースがα-アミラーゼを用いることにより得られる上記皮膚外用剤、α-アミラーゼがアミラーゼX-23である上記皮膚外用剤を要旨とする。

#### 【0009】

【発明の実施の形態】本発明に用いられる補助成分のうち、少なくとも一種がハイドロキノン-α-D-グルコースと併用されることにより、皮膚外用剤におけるハイドロキノン-α-D-グルコースの美白効果を向上したり、安定性を高めたりする役割を果たす。以下に、本発明に用いる補助成分について説明する。

【0010】アスコルビン酸のうち、L-アスコルビン酸は、一般にビタミンCといわれ、その強い還元作用により細胞呼吸作用、酵素賦活作用、膠原形成作用を有し、かつメラニン還元作用を有する。アスコルビン酸の誘導体としては、例えば、アスコルビン酸モノステアレート、アスコルビン酸モノパルミテート、アスコルビン酸モノオレートなどのアスコルビン酸モノアルキルエ

テル類、アスコルビン酸モノリン酸エステル、アスコルビン酸-2-硫酸のようなアスコルビン酸モノエステル誘導体、アスコルビン酸ジステアレート、アスコルビン酸ジパルミテート、アスコルビン酸ジオレートなどのアスコルビン酸ジエステルのようなアスコルビン酸ジエステル誘導体、アスコルビン酸トリステアレート、アスコルビン酸トリパルミテート、アスコルビン酸トリオレートなどのアスコルビン酸トリアルキルエステル類、アスコルビン酸トリリン酸エステルなどのアスコルビン酸トリエステル誘導体などが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中、0.01重量%以上配合すると効果が現れ、上限値は10重量%程度である。

【0011】生薬としては、クワ(ソウハクビ)、シャクヤク、オウゴン、カミツレ、トウキ、ローズマリー、ゲンショウコ、シコン、茶、葛根、丁字、甘草、枇杷根、橙皮、高麗人参、芍薬、山豆、麦門冬、生薑、松笠、厚朴、阿仙薬、黄芩、アロエ、アルテア、シモツク、オランダガラシ、キナ、コンフリー、ローズマリー、ロート、センプリ、西洋のさざん草(Achillea millefolium Linn' (Compositae))などが挙げられ、それらのエキスを同様に用いることができる。本発明において、生薬及びそのエキスを、上記生薬の全草、根、葉、花、種子を、必要により乾燥するなどして微粉末としたもの、あるいは水及び/又は有機溶剤で浸漬抽出し、残渣を濾別することにより得られる抽出液、この抽出液から溶媒を除去したもの、あるいはこれらの微粉末、または、上記抽出液や溶媒除去物を適当な溶剤を用いるなどして溶解、分散、希釈したものなどを用いる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.0001~2重量%、好ましくは0.01~10重量%である。

【0012】ヒドロキシカルボン酸としては、グリコール酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、サリチル酸、メバロン酸、メバロン酸ラクトンなどが挙げられ、その塩としては、ナトリウム、カリウム、マグネシウムなどの金属塩やトリエタノールアミン、2-アミノメチル-1,3-プロパンジオールなどの有機塩などが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.0001~5重量%、好ましくは0.01~3重量%である。

【0013】油溶性甘草抽出物は、マメ科に属する多年草である甘草(学名Glycyrrhiza glabra Linne)から、メチルアルコール、エチルアルコールなどの低級1価アルコールや、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールなどの液状多価アルコールなどの抽出溶媒を用いて抽出したものである。その調製法は特に限定されないが、例えば、枝々の適当な溶媒を用いて低温もしくは室温から加温下にて抽出される。好ましい抽出方法の例としては、エチルアルコールを用い、加温しながら2~10時間抽出を行った後、濾過し、得られた濾液をさらに2~3日間ほど放置して熟成させ、再

び濾過を行う方法が挙げられ、必要に応じて加熱抽出を行った後に濃縮乾燥してもよい。このようにして得られる水溶性甘草抽出物は、特有の臭気を有する茶褐色の物質であり、多くの場合そのまま利用することができるが、必要ならばその効力に影響がない範囲で、脱臭や脱色などの精製処理をしてから用いてもよい。精製処理の手段としては、活性炭カラムなどを利用すればよく、抽出物質について一般に適用される通常の精製手段を任意に選択して使用することができる。配合量は、用いる抽出物の品質などにもよるが、皮膚外用剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.001~3重量%である。

【0014】ゲンチアナ抽出物は、リンドウ科に属する植物であるゲンチアナ（学名Gentiana lutea Linne (Gentianaceae)）の根及び根茎から、メチルアルコール、エチルアルコールなどの低級1価アルコールや、グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコールなどの液状多価アルコールなどの抽出溶媒を用いて抽出したものである。その調製法は特に限定されないが、例えば、根々の適当な溶媒を用いて低温もしくは室温から加温下に抽出される。好ましい抽出方法の例としては、50%1,3-ブチレングリコール水溶液を用い、加温しながら2~10時間抽出を行った後、濾過し、得られた濾液をさらに2~3日間ほど放置して熟成させ、再び濾過を行う方法が挙げられ、必要に応じて加熱抽出を行った後に濃縮乾燥してもよい。配合量は、用いる抽出物の品質などにもよるが、皮膚外用剤全量中の0.0001~5重量%、好ましくは0.001~3重量%である。

【0015】フェノール誘導体及びその塩としては、ハイドロキノンモノエチルエーテル、ハイドロキノンモノn-プロピルエーテル、ハイドロキノンモノn-ブチルエーテル、ハイドロキノンモノn-ヘキサデシルエーテル、ハイドロキノンモノn-オクタデシルエーテル、p-エチルフェノール、p-n-プロピルフェノール、p-n-ブチルフェノール、p-t-ブチルフェノール、p-イソプロピルフェノール、p-ヘキサデシルフェノール、p-オクタデシルフェノール、4-イソプロピルカテコールモノn-ブチルエステル、4-イソプロピルカテコールモノn-ヘキサデシルエステルなどが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01~20重量%、好ましくは0.1~10重量%である。

【0016】胎盤抽出物とは、ヒト、サル、ウシ、ブタ、ヒツジ、マウスなどの動物の胎盤から、水及び/又は有機溶剤で浸漬抽出し、残渣を濾別することにより得られる抽出液、この抽出液から溶媒を除去したものの、あるいはこれらの微粉末、または、上記抽出液や溶媒除去物を適当な溶剤を用いるなどして溶解、分散、希釈したものなどをいう。具体的には、水溶性や油溶性のプラセンタエキスとして市販されている。配合量は、皮膚外用

剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0017】コウジ酸及びその誘導体としては、コウジ酸、コウジ酸配糖体、コウジ酸モノブチレート、コウジ酸モノカブレート、コウジ酸モノバルミレート、コウジ酸モノステアレート、コウジ酸モノシナモエート、コウジ酸モノベンゾエートなどのモノエステルや、コウジ酸ジブチレート、コウジ酸ジバルミレート、コウジ酸ジステアレート、コウジ酸ジオレエートなどのジエステルなどが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~30重量%、好ましくは0.01~10重量%、さらに好ましくは0.01~5重量%である。

【0018】グルコサミン及びその誘導体としては、グルコサミン、グルコサミン-6-リン酸やグルコサミン-6-硫酸などが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0019】アゼライン及びその誘導体としては、アゼライン、アゼライン酸などが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0020】レチノールは、一般にビタミンA1と呼ばれ、皮膚や粘膜の正常保持作用を有する。レチノールの誘導体としては、レチナール、レチノイン酸などが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0021】ビリドキシンは、ビタミンB6作用を有する物質の一つである。ビリドキシンの誘導体としては、ビリドキサル、ビリドキシン、ビリドキシン-5'-リン酸ビリドキサル-5'-リン酸、ビリドキシン-5'-リン酸、ビリドキサルリン酸、ビリドキシン酸などが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0022】トコフェロールは、ビタミンE誘導体の一群を成すもので、皮膚角化症等の予防や治療、皮膚老化の防止や回復などに有効であり、α-トコフェロール、β-トコフェロール、γ-トコフェロール、δ-トコフェロールを含み、本発明では、これらの誘導体も使用することができる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~5重量%、好ましくは0.1~3重量%である。

【0023】α-トコフェロールの誘導体として、例えば、ビタミンA酸のエステルであるα-トコフェリルレチノエートがある。この場合のα-トコフェロールは、DL-α-トコフェロール、D-α-トコフェロール、又はD-α-トコフェロールを含む天然混合トコフェロールで、ビタミンA酸は、レチノイン酸 (all-transレチノイン酸)、13-cisレチノイン酸、11-cisレチノイン酸、9-cisレチノ

イン酸、又はこれらの混合異性体であり、特にDL- $\alpha$ -トコフェロールとall-trans-レチノイン酸とのエステルが好ましい。

【0024】ビタミンE-ニコチネートとジイソプロピルアミンジクロロアセテートは、血行促進作用や細胞賦活作用を有し、紫外線障害によるメラニン生成を抑制すると共にメラニン色素の排泄を促すのみならず、表皮の乾燥を防ぎ、皮膚の代謝を促進し、紫外線障害による皮膚の老化を防ぐ。配合量は、皮膚外用剤全量中、ビタミンE-ニコチネート、ジイソプロピルアミンジクロロアセテート共に、それぞれ0.01～5重量%である。

【0025】キトサンは、キチンの脱アセチル化物であり、 $\beta$ -1,4-ポリグルコサミン構造を有する。キトサンの分解物とは、キトサンにキチナーゼなどの酵素を処理して得られたもので、グルコサミンやそのオリゴマーを含有している。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001～5重量%、好ましくは0.1～3重量%である。

【0026】カフェイン酸誘導体の配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001～5重量%、好ましくは0.1～3重量%である。

【0027】ヒドロキシケイ皮酸及びその誘導体としては、p-ケマルリン酸、p-ケマル酸を含むヒドロキシケイ皮酸、コーヒン酸などが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001～5重量%、好ましくは0.1～3重量%である。

【0028】セリ科植物抽出物とは、防風、浜防風、羌活、センキュウ、バクシン、葎本、独活、前胡、紫胡などのセリ科植物の全草、根、葉、花、種子から、水及び/又は有機溶剤で浸漬抽出し、残渣を濾別することにより得られる抽出液、この抽出液から溶媒を除去したものの、あるいはこれらの微粉末、または、上記抽出液や溶媒除去物を適当な溶剤を用いるなどして溶解、分散、希釈したものなどという。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001～5重量%、好ましくは0.1～3重量%である。

【0029】菌糸体培養物とは、西洋キノコ、マナンタケなどの菌糸体を適当な培地で培養したものであり、液体培養による場合はその培養液をそのまま、固体培養による場合は、得られた菌糸体を必要により乾燥するなどして微粉末としたものなどという。また菌糸体培養物の抽出物とは、上記の菌糸体培養液、菌糸体、またはこれを微粉末としたものから、水及び/又は有機溶剤で浸漬抽出し、残渣を濾別することにより得られる抽出物、この抽出液から溶媒を除去したものの、あるいはこれらの微粉末、または、上記抽出液や溶媒除去物を適当な溶剤を用いるなどして溶解、分散、希釈したものなどという。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001～5重量%、好ましくは0.1～3重量%である。

【0030】植物の葉としては、具体的には、リンゴ、

アセビ、アマシバ、ギムネマなどの葉を挙げることができ、必要によりこれらを乾燥するなどして微粉末としたものである。また、その抽出物とは、これらの葉、またはこれを微粉末としたものから、水及び/又は有機溶剤で浸漬抽出し、残渣を濾別することにより得られる抽出液、この抽出液から溶媒を除去したもの、あるいはこれらの微粉末、または、上記抽出液や溶媒除去物を適当な溶剤を用いるなどして溶解、分散、希釈したものなどという。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001～20重量%、好ましくは0.1～3重量%である。

【0031】植物の幹皮としては、具体的には、リンゴ、サクラ、ナシ、モモなどの幹皮を挙げることができ、必要によりこれらを乾燥するなどして微粉末としたものである。また、その抽出物とは、これらの幹皮、またはこれを微粉末としたものから、水及び/又は有機溶剤で浸漬抽出し、残渣を濾別することにより得られる抽出液、この抽出液から溶媒を除去したもの、あるいはこれらの微粉末、または、上記抽出液や溶媒除去物を適当な溶剤を用いるなどして溶解、分散、希釈したものなどという。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001～5重量%、好ましくは0.1～3重量%である。

【0032】ヒノキチオールの配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001～5重量%、好ましくは0.1～3重量%である。

【0033】ニンジンエキ스는、ニンジン、または必要によりこれを微粉末としたものから、水及び/又は有機溶剤で浸漬抽出し、残渣を濾別することにより得られる抽出液、この抽出液から溶媒を除去したもの、あるいはこれらの微粉末、または、上記抽出液や溶媒除去物を適当な溶剤を用いるなどして溶解、分散、希釈したものなどを用い、市販されている。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001～5重量%、好ましくは0.1～3重量%である。

【0034】イオウの配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001～5重量%、好ましくは0.1～3重量%である。

【0035】粗糖抽出物は、褐色を呈する色素成分であり、乾燥粉末は吸湿性であってわずかに焦臭があり、やや苦み有する。その製法は、特開昭60-78912号公報に記載されているが、具体的には、粗糖（黒砂糖）、または糖蜜（黒砂糖から砂糖を製造する過程で生じる副産物）を適量の水に溶解し、非極性のポリスチレン系樹脂吸着剤などの吸着剤に接触させて色素成分を吸着させ、この吸着剤を水で洗浄して糖分を十分に除去した後、吸着剤に吸着した色素成分を濃度20%以上の含水アルコールなどで溶離し、濃縮あるいは凍結乾燥、蒸発乾固などを施して必要により再結晶して精製することにより得られる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001～10重量%、好ましくは0.1～5重量%である。

【0036】糖蜜抽出物は、オリゴ糖が主成分であり、糖蜜をメタノール、エタノールなどの低級アルコールにより冷浸もしくは温浸し、その後濾過、濃縮して脱色することにより得られる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01～10重量%、好ましくは0.1～5重量%である。

【0037】ムコ多糖は、皮膚の保湿作用を向上する効果を有する。ムコ多糖としては、ヒアルロン酸、コンドロイチン-4-硫酸、コンドロイチン-6-硫酸、デルマトン硫酸、ヘパリン、またはそれらの塩などが挙げられ、配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001～10重量%、好ましくは0.01～5重量%である。

【0038】テブレノンの化学名は、ゲラニルゲラニルアセテンであり、粘膜炎修復作用、細胞増殖賦活作用、リン脂質合成促進作用などを有する。また、テブレノンは、シミ、ソバカス、色黒の原因となるメラニンを生合成する酵素であるチロシナーゼ活性を阻害する作用があることがわかっている（特開平6-16532号公報）。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01～20重量%、好ましくは0.5～10重量%、さらに好ましくは、1.0～10重量%である。

【0039】ノルジヒドログアイアレン酸は、一般には、抗酸化剤やリポキシゲナーゼ阻害剤として知られている物質であり、酸化防止や薬剤安定化を目的として化粧品、医薬品などに応用されているものである。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01～10重量%、好ましくは0.1～5重量%である。

【0040】紫外線吸収剤としては、従来の皮膚外用剤に汎用されている任意の紫外線吸収剤を用いることができるが、このような紫外線吸収剤の代表的な化合物を例示すれば以下の通りである。

【0041】(1)安息香酸系紫外線吸収剤

パラアミノ安息香酸（以下PABAと略す）、PABAモノグリセリンエステル、N、N-ジプロポキシPABAエチルエステル、N、N-ジエトキシPABAエチルエステル、N、N-ジメチルPABAエチルエステル、N、N-ジメチルPABAブチルエステル、N、N-ジメチルPABAアミルエステル、N、N-ジメチルPABAオクチルエステル

【0042】(2)アントラニル酸系紫外線吸収剤

ホモメンチル-N-アセチルアントラニレート

【0043】(3)サリチル酸系紫外線吸収剤

アミルサリシレート、メチルサリシレート、ホモメンチルサリシレート、オクチルサリシレート、フェニルサリシレート、ベンジルサリシレート、p-イソプロパノールフェニルサリシレート

【0044】(4)桂皮酸系紫外線吸収剤

オクチルシナメート、エチル-4-イソプロピルシナメート、メチル-2, 5-ジイソプロピルシナメート、エチル-2, 4-ジイソプロピルシナメート、メ

チル-2, 4-ジイソプロピルシナメート、プロピル-p-メトキシシナメート、イソプロピル-p-メトキシシナメート、イソアミル-p-メトキシシナメート、イソプロピル-p-メトキシシナメート、イソアミル-p-メトキシシナメート、オクチル-p-メトキシシナメート（2-エチルヘキシル-p-メトキシシナメート）、2-エトキシエチル-p-メトキシシナメート、シクロヘキシル-p-メトキシシナメート、エチル- $\alpha$ -シアノ- $\beta$ -フェニルシナメート、2-エチルヘキシル- $\alpha$ -シアノ- $\beta$ -フェニルシナメート、グリセリルモノ-2-エチルヘキサノイル-ジパラメトキシシナメート

【0045】(5)ベンゾフェノン系紫外線吸収剤

2, 4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2, 2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2, 2'-ジヒドロキシ-4, 4'-ジメトキシベンゾフェノン、2, 2', 4, 4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシ-1-メチルベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸塩、4-フェニルベンゾフェノン、2-エチルヘキシル-4'-フェニルベンゾフェノン-2-カルボキシレート、2-ヒドロキシ-4-n-オクトキシベンゾフェノン、4-ヒドロキシ-3-カルボキシベンゾフェノン

【0046】(6)その他の紫外線吸収剤

3-(4'-メチルベンジリデン)-d, 1-カンファ-3-ベンジリデン-d, 1-カンファ、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチルエステル、2-フェニル-5-メチルベンゾキサゾール、2, 2'-ヒドロキシ-5-メチルフェニルベンゾトリアゾール、2-(2'-ヒドロキシ-5'- $\alpha$ -オクチルフェニル)ベンゾトリアゾール、2-(2'-ヒドロキシ-5'- $\alpha$ -メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、ジベンザラジン、ジアニソイルメタン、4-メトキシ-4'- $\alpha$ -トピルジベンゾイルメタン、5-(3, 3'-ジメチル-2-ノルボルニリデン)-3-ペンタン-2-オン

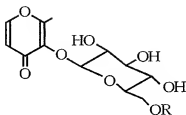
【0047】配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01～10重量%、好ましくは0.5～8重量%である。この配合量は少な過ぎると、日焼けを予防することができず、ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの美白効果が相殺される傾向となり、逆に多過ぎると皮膚外用剤の安定性を損なう傾向となる。

【0048】 $\gamma$ -ピロン配糖体は、日焼けによるシミ、ソバカスを防止する作用を有し、一般式1で表されるマルトール-3-O-(6'-O- $\alpha$ -アピオシル)-グルコシドあるいはマルトール-3-O-グルコシドであり、例えば葛根抽出液よりカラムクロマトグラフィー、分取HPLC、薄層クロマトグラフィー等で採取したものが使用できる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.0001

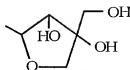
～2.5重量%、好ましくは0.0001～1重量%である。

【0049】  
【化1】

一般式1



(式中、Rは水素原子又は基



を示す)

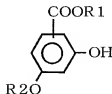
【0050】ハイドロキシサリチル酸の配糖体とハイドロキシサリチル酸脂肪酸エステルとの配糖体は、ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースとの相乗作用で優れた美白効果を発現する作用を有し、一般式2、3、4で表される。これらの配糖体は、ハイドロキシサリチル酸又はハイドロキシサリチル酸脂肪酸エステルとペンタアセチル

モグルコースのような糖のアセトプロモ化物)とを酸触媒の存在下で反応させることによって得ることができる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001～20重量%、好ましくは0.1～7重量%である。

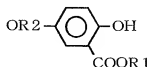
【0051】  
【化2】



一般式3



一般式4



【0052】一般式2～4中、R1は水素原子、炭素数1～20の飽和又は不飽和の直鎖又は分岐の炭化水素基で、R2は糖残基である。

【0053】上記配糖体の具体例は、3- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシサリチル酸、3- $\beta$ -D-グルコピ

ラノシルオキシサリチル酸メチル、3- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシサリチル酸エチル、3- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシサリチル酸プロピル、3- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシサリチル酸イソプロピル、4- $\beta$ -D-グルコピラノシルオキシサリチル酸、4- $\beta$ -



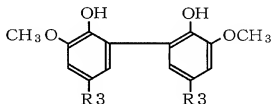
D-グルコピラノシルオキシサリチル酸メチル、4-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸エチル、4-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸プロピル、4-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸イソプロピル、5-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸、5-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸メチル、5-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸エチル、5-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸プロピル、5-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸イソプロピル、6-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸、6-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸メチル、6-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸エチル、6-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸プロピル、6-β-D-グルコピラノシルオキシサリチル酸イソプロピル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-3-ヒドロキシ安息香酸、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-3-ヒドロキシ安息香酸メチル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-3-ヒドロキシ安息香酸エチル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-3-ヒドロキシ安息香酸プロピル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-3-ヒドロキシ安息香酸イソプロピル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-  
一般式5

4-ヒドロキシ安息香酸、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-4-ヒドロキシ安息香酸メチル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-4-ヒドロキシ安息香酸エチル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-4-ヒドロキシ安息香酸プロピル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-4-ヒドロキシ安息香酸イソプロピル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-5-ヒドロキシ安息香酸、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-5-ヒドロキシ安息香酸メチル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-5-ヒドロキシ安息香酸エチル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-5-ヒドロキシ安息香酸プロピル、2-β-D-グルコピラノシルオキシ-5-ヒドロキシ安息香酸イソプロピル等である。

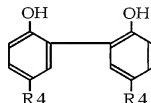
【0054】ビフェニル化合物は、チロシナーゼ活性阻害効果やメラニン生成抑制効果を有し、一般式5、6で表される。具体的には、デヒドロジクレオソール、デヒドロジオイゲノール、テトラハイドロマグロール等が挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.0001~20重量%、好ましくは0.001~5重量%である。

【0055】

【化3】



一般式6



【0056】一般式5、6中、R3は、CH<sub>3</sub>、C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、C<sub>3</sub>H<sub>7</sub>、CH<sub>2</sub>OH、C<sub>3</sub>H<sub>6</sub>OH、CH<sub>2</sub>CH=C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>、R4は、水素原子、炭素数1~8の直鎖又は分岐の飽和炭化水素基である。

【0057】セラミド類とセラミド類似構造物質は、皮膚に対する保湿、柔軟、美白、抗炎症、抗酸化、血行促進等の効果を有し、セラミド類は一般式7で表され、セラミド類似構造物質は一般式8、9、10、11、12で表される。セラミド類とセラミド類似構造物質は、い

ずれか一方又は双方の1種又は2種以上を組み合わせることができ、その配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01~50重量%、好ましくは0.01~20重量%、より好ましくは0.1~10重量%である。この配合量の範囲内であれば、使用感、保湿効果、肌荒れ予防・改善効果、安定性の面で良好となる。

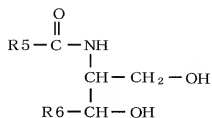
【0058】

【化4】

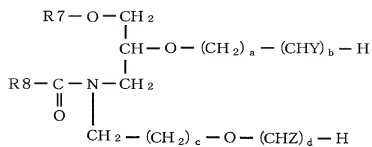
15

16

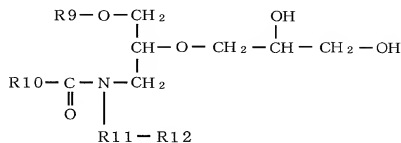
一般式 7



一般式 8

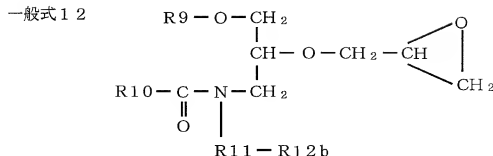
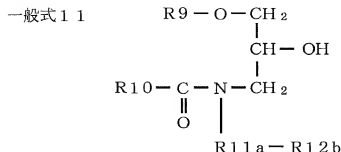
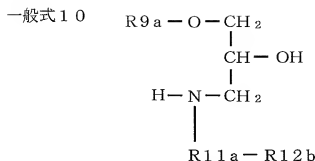


一般式 9



【0059】

【化5】



【0060】一般式7中、R5とR6は同一又は異なる、水酸基置換又は未置換の炭素数8～26の直鎖又は分岐の飽和又は不飽和炭化水素基である。一般式8中、R7は炭素数10～26の直鎖又は分岐の飽和又は不飽和の炭化水素基で、R8は炭素数9～25の直鎖又は分岐の飽和又は不飽和の炭化水素基で、YとZは水素原子又は水酸基で、aは0又は1で、cは0～4の整数で、bとdは0～3の整数である。一般式9中、R9とR10は同一又は異なる、炭素数1～40の直鎖又は分岐の飽和又は不飽和のヒドロキシ化されていてもよい炭化水素基で、R11は炭素数1～6の直鎖又は分岐のアルキレン基又は単結合で、R12は水素原子又は炭素数1

～12の直鎖又は分岐のアルコキシ基又は2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基であり、R11が単結合のときR12は水素原子である。一般式10中、R9aは炭素数4～40のヒドロキシ化されていてもよい炭化水素基で、R11aは炭素数3～6の直鎖又は分岐のアルキレン基で、R12aは炭素数1～12の直鎖又は分岐のアルコキシ基である。一般式11中、R9、R10、R10a、R12aは上記と同じである。一般式12中、R9、R10、R11は上記と同じで、R12bは水素原子又は炭素数1～12の直鎖又は分岐のアルコキシ基又は2,3-ジヒドロキシプロピルオキシ基であり、R11が単結合のときR12bは水素原子である。

【0061】一般式 $R21-O-(X-O)n-R22$ で表されるエーテル化合物は、本発明の皮膚外用剤の経皮吸収性を高める作用を有し、しかも皮膚刺激性を与えることはない。この一般式中、 $R21$ と $R22$ は、同じでも、異なってもよく、炭素数 $1\sim12$ 、好ましくは $2\sim22$ 、より好ましくは $3\sim20$ の直鎖、分岐又は環状のアルキル基であり、 $R21$ と $R22$ の少なくとも一方が2カ所以上、特に2カ所分岐したものが好ましく、具体的には、メチル基、ブチル基、 $n$ -ブチル基、 $n$ -デシル基、 $n$ -ドデシル基、 $n$ -テトラデシル基、 $n$ -オクタデシル基、 $n$ -エイコシル基、 $n$ -ヘキサデシル基、1-メチルプロピル基、3-メチルヘキシル基、2-メチルヘプタデル基、1, 3-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルペンチル基、シクロペンチル基等が挙げられる。 $X$ は、炭素数 $1\sim12$ 、好ましくは $1\sim8$ のアルキレン基であり、具体的には、メチレン基、エチレン基、ブチレン基等が挙げられる。なお、 $R21$ と $R22$ と $X$ の合計炭素数は、 $10\sim32$ が必須であり、好ましくは $12\sim28$ である。 $n$ は、0又は1、好ましくは0である。

【0062】このエーテル化合物は、公知の方法、例えば、対応するアルコールとアルキルハライドとの直接エーテル化法、ルイス酸触媒存在下における対応するアルコールとオレフィンとの付加反応、アルカリ触媒下における対応するアルコールとアルキルハライドとの付加反応で得られるアルエーテルを還元する方法、対応するアルコールとアルデヒド又はケトンから生成するアセタール又はケタールを還元する方法等、で製造することができる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01～50重量%、好ましくは0.01～20重量%、より好ましくは0.1～10重量%である。

【0063】パントテン酸は、ビタミンB群の一つであり、皮膚の美白効果をするほか、皮膚外用剤におけるハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの安定化にも効果を発揮する物質である。この誘導体としては、パントチン-S-スルホン酸、4'-ホスホパントチン-S-スルホン酸、パントチン、グルコピラニルパントテン酸などが挙げられる。また、これらは遊離酸のみではなく、塩の形で用いることもできる。塩としては、有機酸塩及び無機酸塩が広く挙げられるが、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩が好ましい。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01～5重量%、好ましくは0.1～3重量%であって、ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース：パントテン酸及び/又はその誘導体の重量比が、1：0.1以上、好ましくは1：0.1～1.0、さらに好ましくは1：0.5～5となるようにする。

【0064】亜硫酸水素ナトリウムは、皮膚外用剤におけるアルブチンの安定化に効果を発揮する物質として知られているが（特許第2107858号）、ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースについても同様の効果を発

揮する。配合量は、重量比で、ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース：亜硫酸水素ナトリウムが、1：0.0001～1、好ましくは1：0.001～0.1となるようにする。

【0065】抗炎症剤は、本発明における補助成分の中には、皮膚に対して炎症を起こすなどの悪影響を及ぼす作用を有することもあるため、これを防止するために用いる。抗炎症剤としては、皮膚への適用が可能で、抗炎症作用を有するものであれば特に制限されるものではないが、例えば、オキシベンゾン、トラネキサム酸及びその誘導体、イブシロアミノカプロン酸、グリチルリチン酸、アズレン、感光素301号、感光素401号、塩酸ジフェニヒドラミン、アデニシンリン酸、カラミン、紫根エキス、ヨモギエキス、ワレモコウエキス、アミノカプロン酸、ピサゴロールなどが挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01～2重量%、好ましくは0.1～2重量%である。

【0066】アラントインは、皮膚科の諸疾患の治療薬に用いられており、皮膚の創傷治癒や肌荒れ防止などに効果的に作用する。アラントインの誘導体としては、ジヒドロキシアリニウムアラントイネート、クロロヒドロキシアリニウムアラントイネートなどが挙げられる。配合量は皮膚外用剤全量中の0.01～5重量%、好ましくは0.1～3重量%である。

【0067】アミノ酸は、老化や硬化した表皮に水和性を回復するために用い、グリシン、セリン、システイン、アラニン、トレオニン、システイン、バリン、フェニルアラニン、メチオニン、ロイシン、チロシン、プロリン、イソロイシン、トリプトファン、ヒドロキシプロリン等の中性アミノ酸、アスパラギン酸、アスパラギン、グルタミン、グルタミン酸等の酸性アミノ酸、アルギニン、ヒスチジン、リジン等の塩基性アミノ酸が挙げられる。アミノ酸誘導体としては、アシルサルコンとその塩、アシルグルタミン酸とその塩、アシル- $\beta$ -アラニンとその塩、グルタチオン、ヒドリドンカルボン酸とその塩の他に、グルタチン、カルシニン、グラムシニンS、チロシジンA、チロシジンB等のオリゴペプチド、 $\gamma$ -アミノ酪酸、 $\gamma$ -アミノ- $\beta$ -ヒドロキシ酪酸とその塩が挙げられる。配合量は、少なすぎると皮膚に対する保湿効果が弱く、多すぎても効果の向上がみられないばかりか、アミノ酸の変質を防止し難くなるため、皮膚外用剤全量中の0.01～20重量%、好ましくは0.05～10重量%である。

【0068】アミノエチル化合物は、肌荒れ防止・改善、くすみ改善のために用い、 $NH_2C_2H_4CH_2X$ （ $X$ は、 $-SO_2H$ 又は $-SO_2SH$ である）で表される。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.0001～1.0重量%、好ましくは0.001～0.3重量%が適している。

【0069】アルキレンジアミンカルボン酸誘導体は、

皮膚外用剤の保存安定性を高めるために用い、特にエチレンジアミン四酢酸と、そのNa、K、Li塩等のアルカリ金属塩、Ca、Mg等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム塩、アルカノール塩等が好ましく、より好ましくはNa塩である。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01～0.5重量%、好ましくは0.05～0.5重量%である。

【0070】ベタイン誘導体は、ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの経皮促進剤として用い、一般式13で表されるアルキルジメチルアミノ酸、一般式14で表される2-アルキル-1-カルボキシメチル-1-ヒドロ

キシエチル-2-イミダゾリン、一般式15で表されるN-(3-アシルアミノプロピル)-N,N-ジメチルアミノ酢酸、一般式16で表されるN-アルキル-N,N-ジメチル-3-アミノ-2-ヒドロキシプロパンスルホン酸が好ましい。

【0071】アシルメチルタウリンもハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの経皮促進剤として用い、一般式17で表される

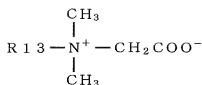
【0072】

【化6】

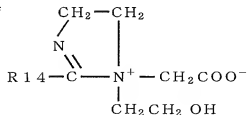
23

24

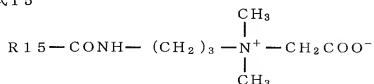
一般式 13



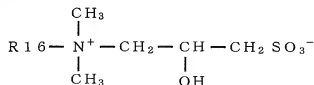
一般式 14



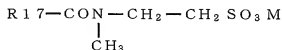
一般式 15



一般式 16



一般式 17



【0073】一般式13、14、15、16、17中、R13、R16は炭素原子数8～24の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、R14、R15、R17は炭素原子数7～23の直鎖又は分岐のアルキル基を表し、Mは1価又は2価の金属、アンモニウム、アルカノールアミン又は水素原子を表す。

【0074】ペタイン誘導体とアシルメチルタウリンの配合量は、両者の合計で皮膚外用剤全量中の0.01～30重量%、好ましくは0.1～20重量%である。

【0075】フィブロネクチン（寒冷不溶性グロブリン）は、本発明におけるハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの美白効果を向上させる効果を有する。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.00001～0.1重量%が適している。

【0076】抗チロシナーゼ活性剤は、ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの抗チロシナーゼ活性を増大させるため、あるいはハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースとの相乗作用で、本発明の皮膚外用剤により高い抗チロ

シナーゼ活性を付与するために用いる。抗チロシナーゼ活性剤としては、ニチニチソウ (*Catharanthus roseus* L.) の培養細胞 (ニチニチソウの芽生え《幼植物》の根、胚軸、子葉、成熟体の根、茎、葉柄、花、花粉等の細胞群又は組織片) を、オーキシンやサイトカイニン等の植物ホルモンを含む植物成長調整物質を添加した培地でカルスを誘導するか、アクロバクテリウムトメファシエン (*Agrobacterium tumefaciens*) やアクロバクテリウムリゾゲネス (*Agrobacterium rhizogenes*) 等を用いて腫瘍組織を作出し、カルス又は腫瘍組織をハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース含有培地 (ムランゲースクーム培地、リンスマイヤースクーム培地、ホワイト培地、ガンボルグ培地、ニッチ培地、ヘラー培地、シェンク-ヒルデブラント培地、ニッチ-ニッチ培地、コーレンパッハーシュミット培地等で培養して得られる培養物のホモジネートに由来する透明液又はその乾燥物を用いる。配合量は、所望の抗チロシナーゼ活性を示す量とすればよい。

【0077】ヘデラコไซด์ (*Hederacoside*) は、本発明のハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースとの相乗作用で美白効果を向上させる。ムクロジ (*エンメイヒ*: *Sapindus mukurosi* Gaertn.) やアケビ (モクツウ: *Akebia quinata* Decne.) の抽出物から得られるトリテルペノイドサポニンであり、その塩としては、Na塩、K塩等のアルカリ金属塩、アンモニウム塩、塩基性アミノ酸塩、アルカノールアミン塩、エステル等があり、これらは抽出物のままで使用してもよい。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~20重量%、好ま

しくは0.1~5重量%が適している。

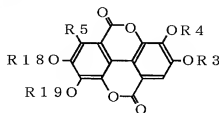
【0078】ギムネマサポニン (*Gymnemasaponin*) は、本発明のハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースとの相乗作用で美白効果を向上させる。ギムネマインドラムや、インド原産ガガイモ科ギムネマ・シルベスタ (*Gymnema sylvestre* R. Br.) の抽出物から得られるトリテルペノイドサポニンであり、その塩としては、Na塩、K塩等のアルカリ金属塩、アンモニウム塩、塩基性アミノ酸塩、アルカノールアミン塩、エステル等があり、これらは抽出物のままで使用してもよい。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~20重量%、好ましくは0.1~5重量%が適している。

【0079】ビートサポニンは、本発明のハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースとの相乗作用で美白効果を向上させる。アカザ科てん菜の抽出物から得られるオレアノール酸配糖体であり、その塩としては、Na塩、K塩等のアルカリ金属塩、アンモニウム塩、塩基性アミノ酸塩、アルカノールアミン塩、エステル等があり、これらは抽出物のままで使用してもよい。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~20重量%、好ましくは0.1~5重量%が適している。

【0080】エラグ酸系化合物は、本発明の皮膚外用剤の長期保存安定性を向上させるためのもので、一般式18で表される。エラグ酸系化合物のアルカリ金属塩としては、Na塩、K塩が挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.001~30重量%、好ましくは0.05~10重量%が適している。

【0081】

【化7】



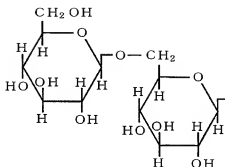
【0082】一般式18中、R18、R19、R20、R21は、水素原子、炭素数1~20のアルキル基《例えばメチル基、エチル基、プロピル基等》、炭素数1~20のアシル基《例えばアセチル基、プロピオン基等》、- (C<sub>m</sub>H<sub>2m</sub>-O)<sub>n</sub>H (mは2又は3、nは1以上の整数、特に5~40が好ましい) で示されるポリオキシアルキレン基《例えばポリオキシエチレン基、ポリ

オキシプロピレン基》、一般式19で示される糖残基であり、これらは同一でも互いに異なってもよい。R22は水素原子、水酸基、炭素数1~8のアルコキシ基である。

【0083】

【化8】

## 一般式19



【0084】エラグ酸系化合物と、そのアルカリ金属塩の具体例は、エラグ酸、3, 4-ジ- $\alpha$ -メチルエラグ酸、3, 3'-ジ- $\alpha$ -メチルエラグ酸、3, 3', 4-トリ- $\alpha$ -メチルエラグ酸、3, 3', 4, 4'-テトラ- $\alpha$ -メチル-5-メトキシエラグ酸、3- $\alpha$ -エチル-4- $\alpha$ -メチル-5-ヒドロキシエラグ酸、アムリトシド (Amrutoside) や、これらのアルカリ金属塩が挙げられる。これらのエラグ酸系化合物は、イチゴ、タラ (Caesalupinia Spinosia)、ユーカリ材 (Eucalyptus)、リンゴ、毒ウツギ (コリアリア ヤボニカ)、ラジアタ松、クマコケモモ、ザクロ、アンマロク、ウキウヨウ、エンフヨウ、ガイジチャ、カコウジュヨウ、カシ、キジュ、ケンジク、コナナカ、サンウキウコン、サンウキウヨウ、シュウフウボウ、センクツサイ、ソウゲンロウカンソウ、ダイヒョウソウ、ドウモウアンヨウ、ハオウベン、バンセキリュウカン、バンセキリュウヒ、ボウカ、モシヨクシ、ヤトウセイカ、ヤトウセイヒ、ユウカンコン、ユウカンボクヒ、ユウカンヨウ、リュウガソウコン、バンセキリュウヨウ、ウキウボクコンビ、シドコ、チンシュウソウ、ゲンショウコなどの天然物から得ることができる。

【0085】レゾルシノール誘導体は、血行促進作用や細胞賦活作用を有し、紫外線障害によるメラニン生成を抑制すると共にメラニン色素の排泄を促すのみならず、表皮の乾燥を防ぎ、皮膚の代謝を促進し、紫外線障害による皮膚の老化を防ぐ。具体例としては、4- $n$ -エチルレゾルシノール、4- $n$ -ブチルレゾルシノール、4- $n$ -ヘキシルレゾルシノール、4-イソアミルレゾルシノール等が挙げられる。配合量は、皮膚外用剤全量中の0.0001~20重量%、好ましくは0.01~10重量%が適している。

【0086】上記した補助成分は、特筆してないものについては、全てハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースと併用されて皮膚の美白効果を向上させる効果を有するが、この効果の他に、薬剤としての安定性や安全性を高める効果を兼ねているものもある。いずれの補助成分も、上記した配合量の範囲であれば、ハイドロキノン-

$\alpha$ -D-グルコースと併用した場合、皮膚外用剤中のハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースに影響を及ぼすことがなく、経時安定性も良好で、高い美白効果を発揮することができるが、期待される効果の程度によっては、増減することもできる。なお、上記した補助成分は、少なくとも一種、すなわち一種又は2種以上の物質を組み合わせて用いることができる。

【0087】次に、本発明に用いるハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースについて説明する。ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースは、ハイドロキノンのフェノール基に $\alpha$ 結合した化合物である。ハイドロキノンのフェノール基にD-グルコースが $\beta$ 結合したアルブチンは、皮膚の美白効果があるとされ皮膚外用剤として広く用いられているが、ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースはアルブチンよりも優れた美白効果を有するうえ、皮膚への安全性や薬剤としての経時安定性にも優れた化合物である。

【0088】ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの配合量は、皮膚外用剤全量中の0.01~30重量%、好ましくは0.05~20重量%、さらに好ましくは、0.1~10重量%である。

【0089】ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースの製法については、化学的に合成することももちろん可能であるが、特にハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースを製造する場合は、細菌などに由来する酵素を用いてハイドロキノンを経糖化する方法により得ることができる。例えば、Leuconostoc mesenteroides由来のスクロースオキシラーゼにより、糖供与体としてスクロースを用いて得ることができる。さらには、Bacillus subtilis由来の $\alpha$ -アミラーゼにより、糖供与体として可溶性デンプンを用いて得ることができ、特に $\alpha$ -アミラーゼX-23によれば、工業的に有利に得られる。

【0090】本発明におけるハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースを、Bacillus subtilisの $\alpha$ -アミラーゼである、 $\alpha$ -アミラーゼX-23を用いて得る方法について説明する。 $\alpha$ -アミラーゼX-23は、フェノール類糖化合物と $\alpha$ -1, 4-結合を持つグルカンとが同時に存在する際に、 $\alpha$ -1, 4-結合を持つグルカンを分解するとともに



に、フェノール類緑化化合物中のOH基に $\alpha$ 結合で糖転移を行う作用を有する。糖転移を行う際の至適pHは5～8であり、pH5.5において30～70℃で安定して糖転移を行うことができる。詳細については、特許第2662667号公報に記載されている。

【0091】本発明の皮膚外用剤には上記した成分の他に、通常化粧品や医薬品などの皮膚外用剤に用いられる他の成分、例えば油分、酸化防止剤、界面活性剤、保湿剤、湿潤材、香料、水、アルコール、増粘剤、防腐剤、色剤、粉末、薬剤、キレート剤、pH調整剤などを必要に応じて適宜配合することができるが、これらは本発明の効果を損なわない量的、質的範囲内で使用されなければならない。

【0092】また、本発明に係る皮膚外用剤の剤型は任意であり、例えば化粧水、ローションなどの可溶化系、乳液、クリームなどの乳化系、または軟膏、増粘ゲル系、分散液、パウダーなどの任意の剤型を取ることができる。

【0093】皮膚外用剤の剤型をローション、乳液、増粘ゲル系などとする場合、上記の成分の中でも特に、増粘剤のうち、アラビアガム、トラガカントガム、ガラクトタン、グアガム、カラギナン、ペクチン、クインシード（マルメロ）抽出物、糊藻粉末などの植物系高分子、キサンタンガム、デキストラン、プルランなどの微生物系高分子、コラーゲン、カゼイン、アルブミン、ゼラチンなどの動物系高分子、カルボキシメチルデンプン、メチルヒドロキシデンプンなどのデンプン類、メチルセルロース、ニトロセルロース、エチルセルロース、メチル

ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、セルロース硫酸塩、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、結晶セルロース、セルロース末などのセルロース類、ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマーなどのビニル系高分子、ポリアクリル酸及びその塩、ポリアクリルイミドなどのアクリル系高分子、グリチルリチン酸やアルギン酸などの有機系増粘剤、ベントナイト、ヘクトライト、ラボナイト、珪酸アルミニウムマグネシウム、無水珪酸などの無機系増粘剤などからなる水溶性増粘剤と、アルコールのうち、エタノール、イソプロパノールなどの低級アルコールとを配合することが効果を増大させる点で好ましい。配合量は、皮膚外用剤全量中、水溶性増粘剤が0.01～5重量%、好ましくは0.1～3重量%であり、低級アルコールが0.3～3.5重量%であるが、皮膚外用剤中のハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースと低級アルコールとの配合比（重量比）は、3：1～1：3とすることが好ましい。

【0094】

【実施例】以下の実施例において用いるハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースは、ハイドロキノンとマルトペンタオースの存在下に、アミラーゼX-23を作用させることにより得られたものである。なお、以下の配合量は重量%である。

実施例1 化粧水

次の処方に従い、常法により化粧水を製造した。

プロピレングリコール	5.0
エタノール	14.0
POE（20）オレイルエーテル	0.5
ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース	0.5
2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾ	
フェノン-5-スルホン酸ナトリウム	0.1
メチルパラベン	0.1
クエン酸	0.01
クエン酸ソーダ	0.1
カミツレエキス	2.0
水溶性プラセンタエキス	2.0
ヒアルロン酸ナトリウム	0.3
香料	0.05
イオン交換水	残余

【0095】実施例2 乳液

ステアリン酸	3
セチルアルコール	2
ワセリン	5
流動パラフィン	10
ポリオキシエチレン（10）モノオレイン酸エステル	2
ポリエチレングリコール1500	3
トリエタノールアミン	1

次の処方に従い、常法により乳液を製造した。

ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース	5
パンテニン-S-スルホン酸ナトリウム	10
N, N-ジメチルPABAオクチルエステル	5.0
ハイドロキノンモノメチルエーテル	0.01
亜硫酸水素ナトリウム	1.0
アゼライン酸	0.2
ビロキシシン	0.2
イオン交換水	残余
香料	適量
防腐剤	適量

## 【0096】実施例3 クリーム

次の処方に従い、常法によりクリームを製造した。

プロピレングリコール	5.0
ミツロウ	4.0
セチルアルコール	5.0
還元ラノリン	5.0
スクワラン	36.0
グリセリルモノステアレート	2.0
POE (20) ソルビタンモノラウレート	2.0
メチルパラベン	0.1
エチルパラベン	0.15
ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース	1.0
アラントイン	3.0
トウキエキス	0.2
粗糖抽出物	1.0
テブレノン	1.0
コウジ酸	1.0
香料	0.1
イオン交換水	残余

## 【0097】実施例4 パック

次の処方に従い、常法によりパックを製造した。

ポリビニルアルコール	16.0
ポリエチレングリコール	4.0
プロピレングリコール	7.0
エタノール	11.0
メチルパラベン	0.1
ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース	7.0
ジヒドロキシアルミニウムアラントイネート	3.0
アスコルビン酸	1.0
ノルジヒドログアイアレン酸	5.0
クエン酸	0.3
クエン酸ナトリウム	0.7
香料	0.1
イオン交換水	残余

## 【0098】実施例5 スカルブトリートメント (頭皮用化粧料)

次の処方に従い、常法によりスカルブトリートメントを製造した。

1, 3ブチレングリコール	6.0
ポリエチレングリコール	4.0

エタノール	11.0
POE (60) 硬化ヒマシ油	2.0
苛性カリ	0.05
カルボキシビニルポリマー	0.2
2-ヘキシルデシルバルミテート	11.0
スクワラン	5.0
ミツロウ	0.5
ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース	10.0
アラントイン	4.0
防腐剤	0.2
香料	0.1
イオン交換水	残余

## 【0099】実施例6 軟膏

次の処方に従い、常法により軟膏を製造した。

ワセリン	40.0
ステアリアルアルコール	15.0
木ロウ	15.0
POE (10) オレート	0.25
グリセリルモノステアレート	0.25
ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース	6.0
アラントイン	1.0
ソルビトール	5.0
プロピレングリコール	5.0
ゲンチアナ抽出物	0.3
イオン交換水	残余

## 【0100】実施例7 パウダー

次の処方に従い、常法によりパウダーを製造した。

トラネキサム酸	0.1
カラミン	0.1
イオウ	0.1
油溶性甘草抽出物	1.0
デキストリン	2.0
タルク	95
ステアリン酸デカグリセル	1.0
ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース	0.7

## 【0101】実施例8 化粧用油

次の処方に従い、常法により化粧用油を製造した。

トコフェロール	0.2
4-ヒドロキシエイ皮酸	0.2
アラントイン	0.5

バルミチン酸アスコルビル 0.2  
 ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース 1.0  
 酢酸レチノール 0.3  
 月見草油 2.0  
 油溶性甘草抽出物 1.0  
 スクワラン 残余

【0102】実施例1〜8で得られた皮膚外用剤は、全て美白効果に優れ、皮膚刺激性、感作性が少なく、経時安定性にも優れていた。

#### 【0103】試験例1

ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース 1.0 重量%を  
 0.5 重量%に代えた以外は実施例3と同処方の本発明  
 クリーム、およびハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコース  
 をアルブチンに代えた以外は実施例3と同処方の対照ク  
 リームを用いて臨床試験を行った。ボランティアの各被  
 験者(男性6名、女性6名、計12名、年齢25〜55

	対照クリーム
著しく有効	1人(8.3%)
有効	3人(25.0%)
やや有効	5人(41.6%)
無効	3人(25.0%)
悪化	0人

【0105】本発明クリームはアルブチンが倍量の1.0%含有するクリームより皮膚黒化の予防効果を上回っており、しかも副作用は観察されず、本発明が優れたものであることが分かる。

#### 【0106】

【発明の効果】本発明の皮膚外用剤は、単独でも美白効果や製剤としての安定性、安全性に優れたハイドロキノ

才)の半数(男性3名、女性3名、計6名)の右上腕内  
 側部に上記本発明のクリームを塗布し、残り半数の被験  
 者にアルブチン配合の対照クリームを同部位に塗布し  
 た。塗布は1日3回(8時間毎)7日間連続して行い、  
 クリーム塗布後、初日よりUVB光源を用い、1MED  
 量(最少紅斑量)の紫外線を1日1回計3回、塗布部位  
 に照射した。上述の臨床試験終了30日後、被験者をク  
 ロスオーバーし、右上腕内側部の前回とは別の部位で同  
 様の試験を行い、両群の同等性を維持した。試験の管理  
 はダブルブラインドで実施した。皮膚黒化の予防効果は  
 紫外線照射開始より14日目の皮膚黒化度を比較し、著  
 しく有効・有効・やや有効・無効および悪化の5段階で  
 肉眼にて判定した。その結果を表1に示す。

#### 【0104】

##### 【表1】

	本発明クリーム
著しく有効	3人(25.0%)
有効	6人(25.0%)
やや有効	2人(16.7%)
無効	1人(8.3%)
悪化	0人

ン- $\alpha$ -D-グルコースと各種の補助成分とを含有する  
 ため、本来ハイドロキノン- $\alpha$ -D-グルコースが有す  
 る効果を相乗的に高めることができる。したがって、本  
 発明の皮膚外用剤は、皮膚の美白効果や黒化予防効果、  
 ならびにシミ、ソバカス、肝斑などの予防効果や改善効  
 果を著しく向上し、製剤としての安定性や安全性にも優  
 れ、美容や医療において極めて有用なものである。

フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テーマコード(参考)
A 61 K 7/00		A 61 K 7/00	J K X
7/48		7/48	
(72)発明者 中江 貴司			
三田市すずかけ台3-4-1 H-501			
(72)発明者 中山 宏基			
東京都新宿区百人町3-1-4-703			

Fターム(参考) 4C083 AA082 AA111 AA112 AA122  
AB032 AB111 AB361 AB362  
AB442 AC012 AC022 AC072  
AC102 AC122 AC132 AC171  
AC182 AC242 AC301 AC302  
AC311 AC312 AC352 AC402  
AC422 AC432 AC442 AC471  
AC472 AC482 AC531 AC542  
AC581 AC621 AC622 AC641  
AC681 AC711 AC791 AC792  
AC841 AC842 AC851 AC852  
AD042 AD092 AD112 AD191  
AD201 AD202 AD242 AD311  
AD321 AD332 AD391 AD512  
AD551 AD621 AD622 AD631  
AD632 AD641 AD642 AD661  
AD662 CC04 CC05 CC06  
CC07 CC31 DD17 DD22 DD31  
EE01 EE10 EE16 EE17